Les anémies par carence en facteurs antipernicieux (FAP)

Dr MR ABBADI

Service d'Hématologie

HCA; Dr MOHMED SEGHIR NEKKACHE

4ème année Médecine

Plan

1. Introduction
2. Épidémiolgie
3. Physiopathologie
4. Diagnostic positif
5. Diagnostic différentiel
6. Diagnostic étiologique
7. Traitement
8. Conclusion

Introduction

- Facteurs **antipernicieux** = **vitamine B9** (*acide folique*) & **vitamine B12**
- Facteurs **exogènes** (vitamines **hydrosolubles**)

- Interviennent dans **la synthèse de l'ADN**
- Indispensable à l'**hématopoïèse**, essentiellement l'**érythropoïèse**
- Indispensable à la **maturation** et à la **multiplication** des érythroblastes

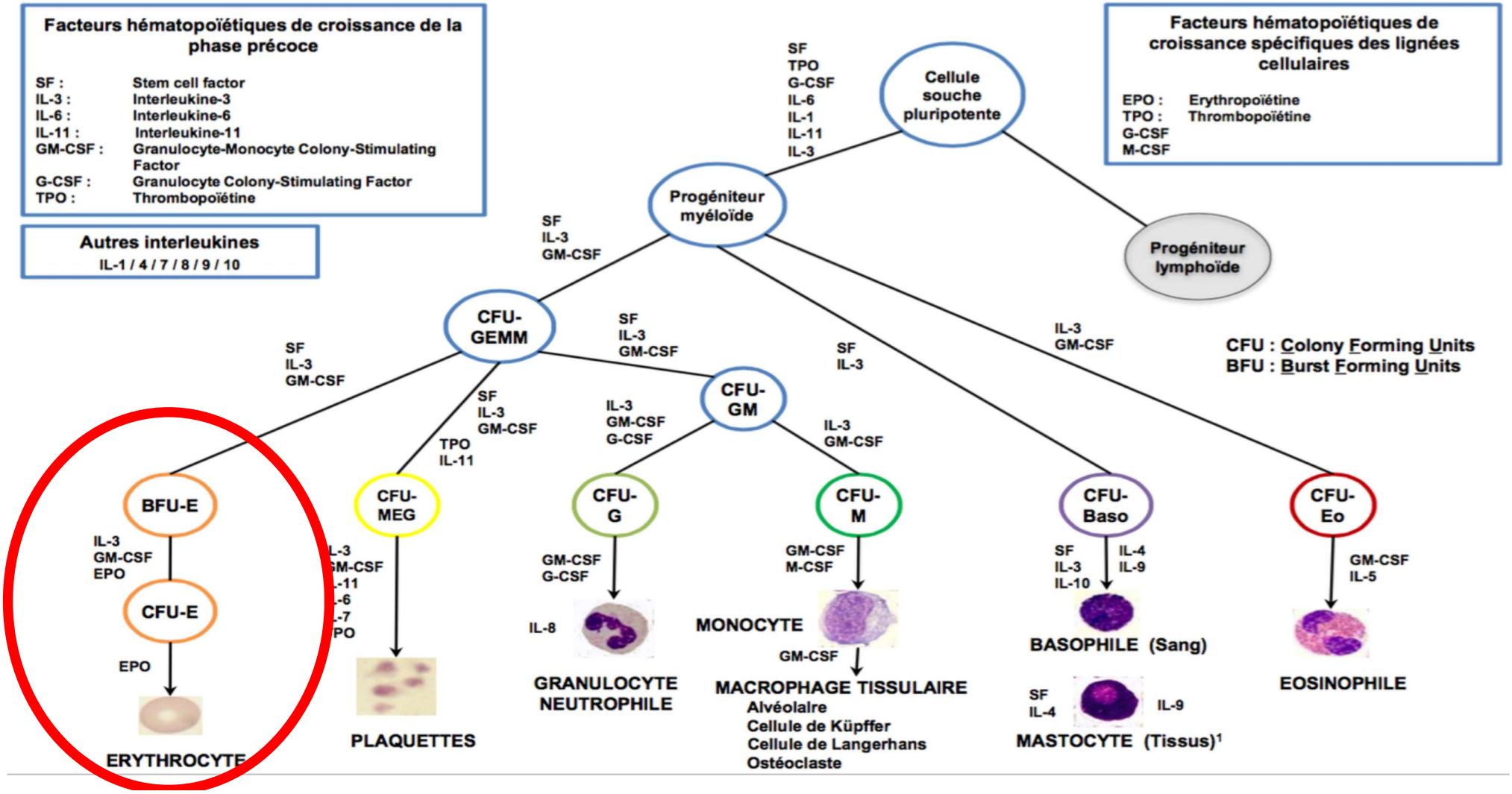
- Carence en FAP = **anémie macrocytaire mégaloblastique**

Épidémiologie

- ***Carence en folate:*** cause très fréquente en Algérie, à cause d'un déséquilibre entre les apports et les besoins ➠ programme de supplémentation systématique en fer et foldine chez les parturientes

- ***Carence en vitamine B12:*** moins fréquents, mais de plus en plus diagnostiquée

Rappel physiologique



Rappel physiologique

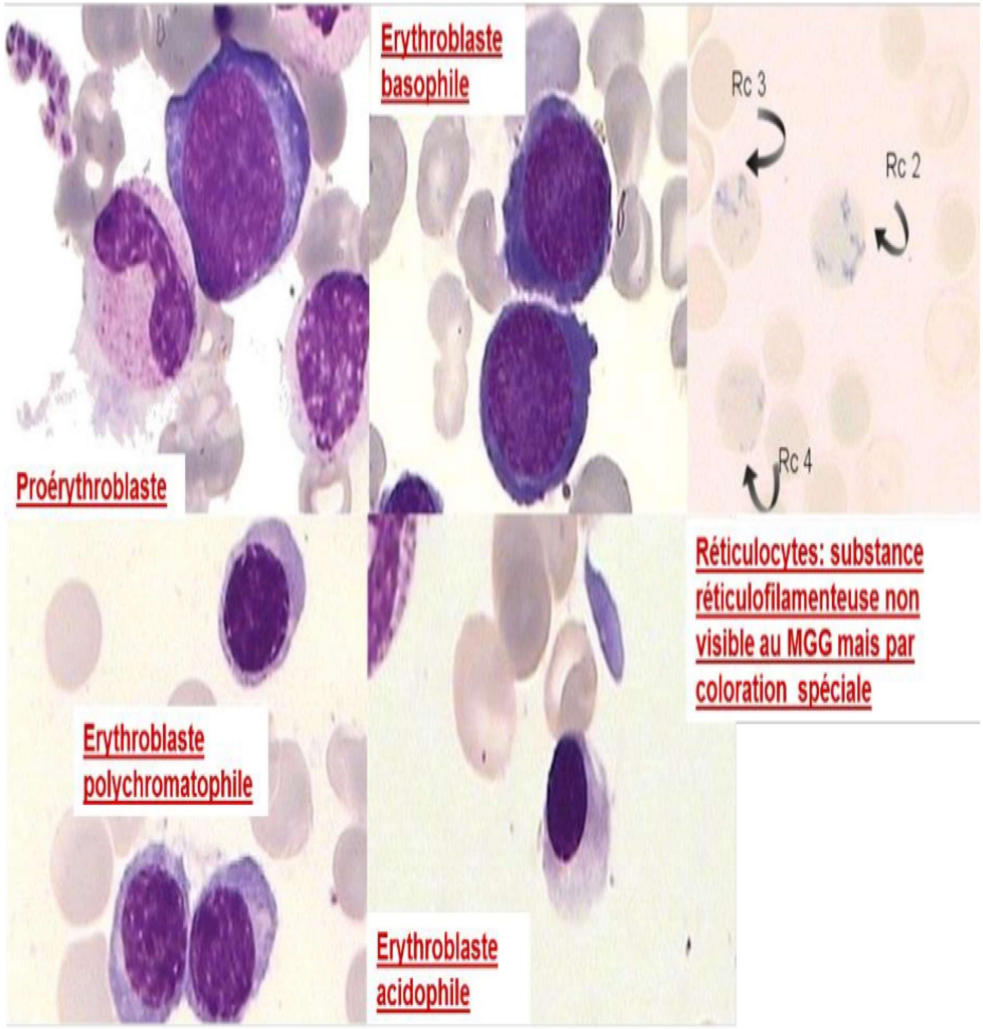
Régulation de l'érythropoïèse:

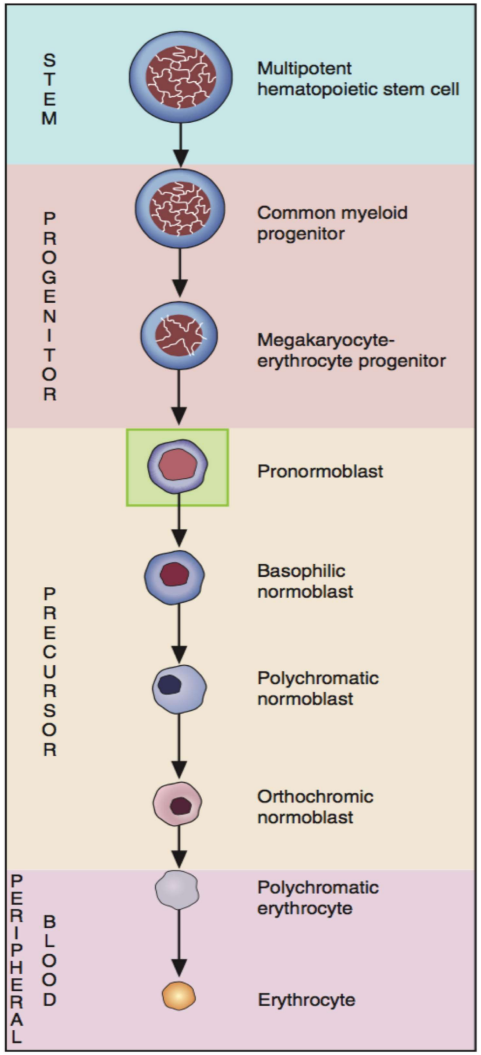
1. ***Facteurs intrinsèques:***

- facteurs hématopoïétiques
  - Essentiellement: EPO+++
  - +/-(IL3 - GM-CSF - F-STEEL - IL1,4,6)
- facteurs non hématopoïétiques: hormones thyroïdiennes, GH, insuline, cortisone, androgène.

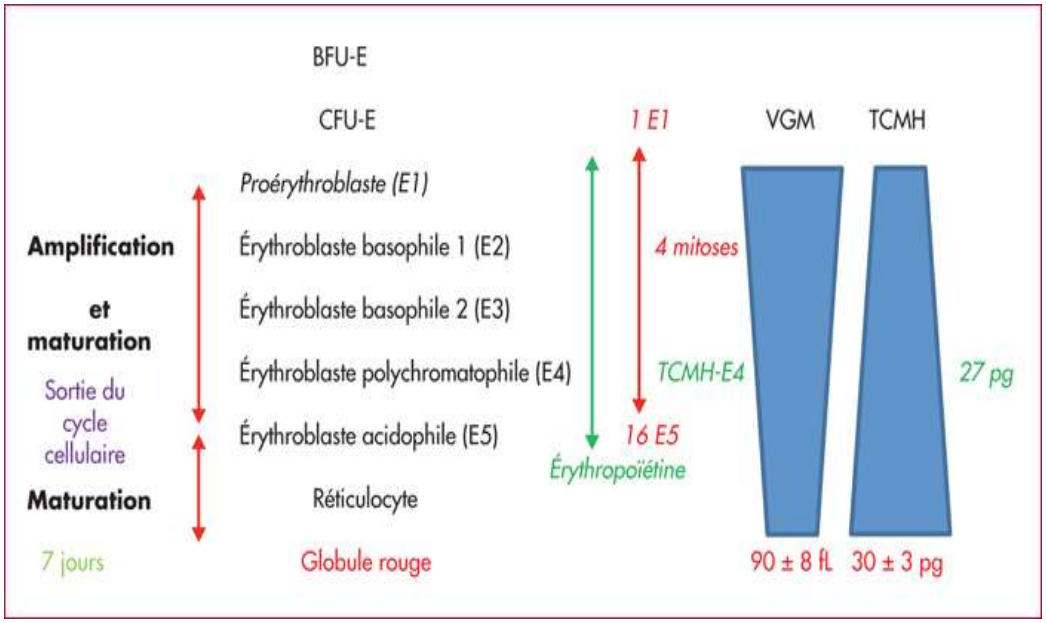
2. ***Facteurs extrinsèques:***

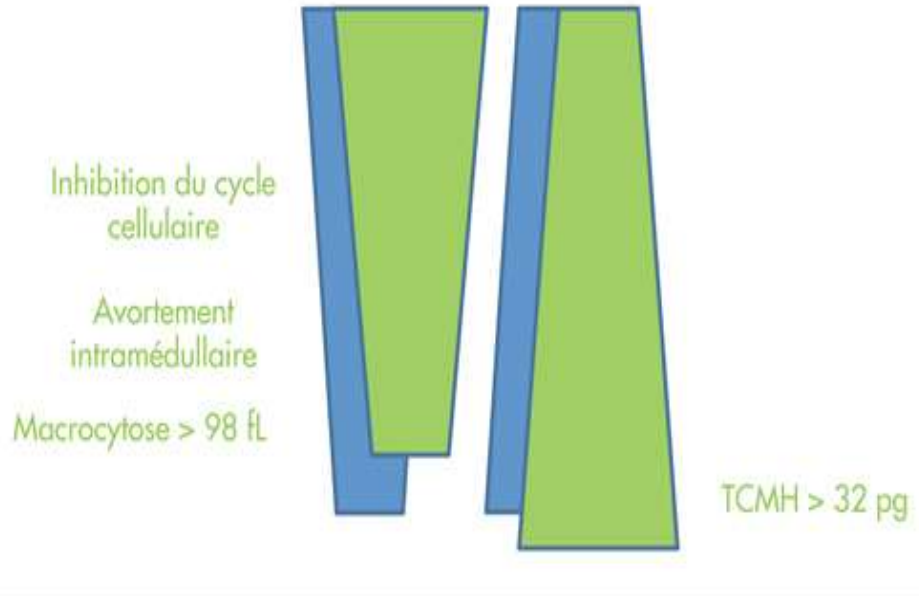
- **vit B12 et Ac folique = synthèse ADN**
- **fer = synthèse Hb**
- vit B6 = phénomène oxydo-réduction
- vit B2 et vit C
- vit E = intégrité membrane cellulaire
- Ac aminé = synthèse globine
- minéraux = cobalt, cuivre, zinc .

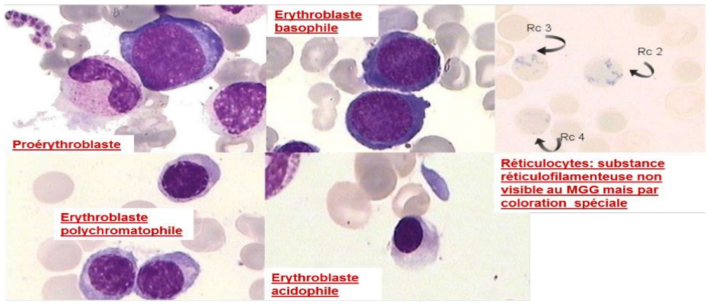




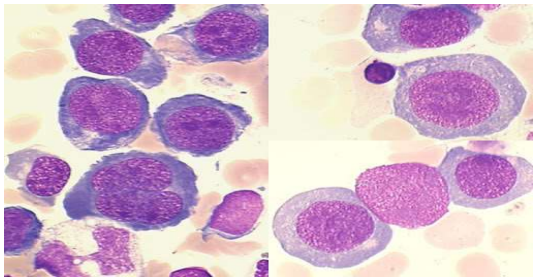
Rappel physiologique







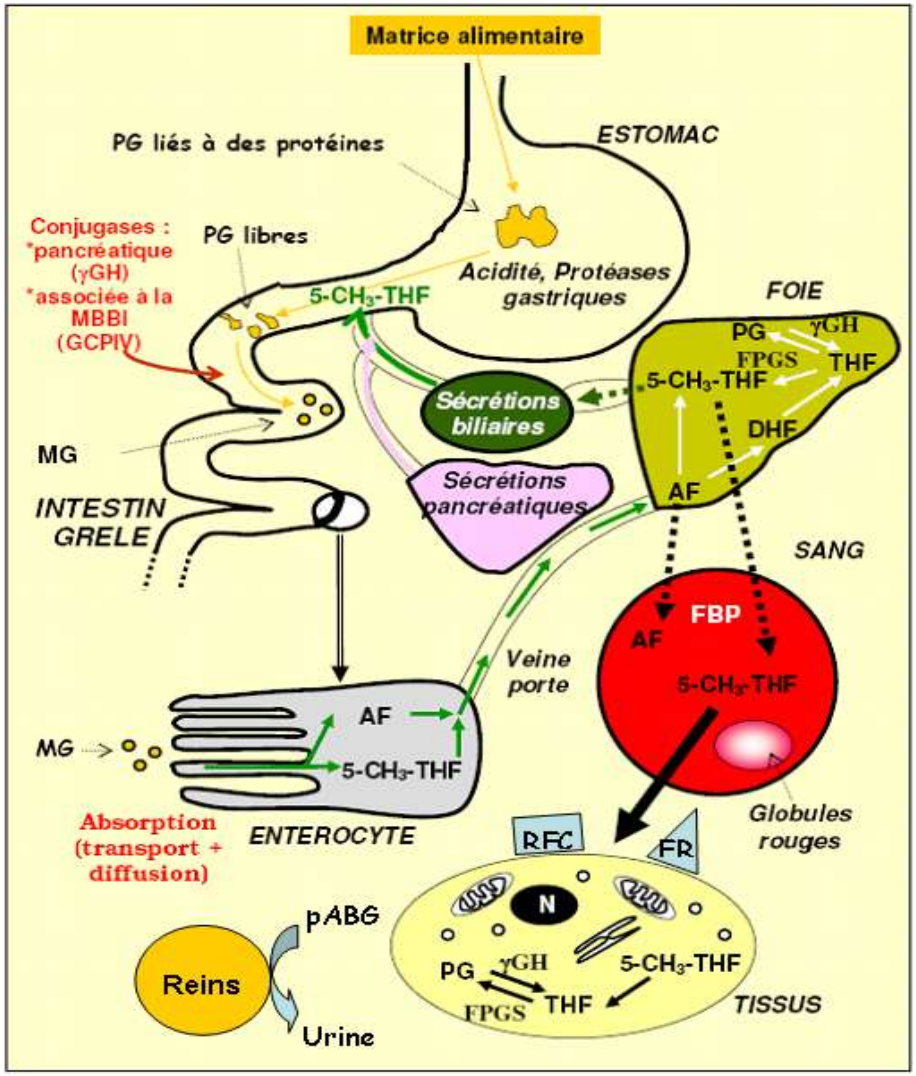
Déficit de synthèse de l'ADN



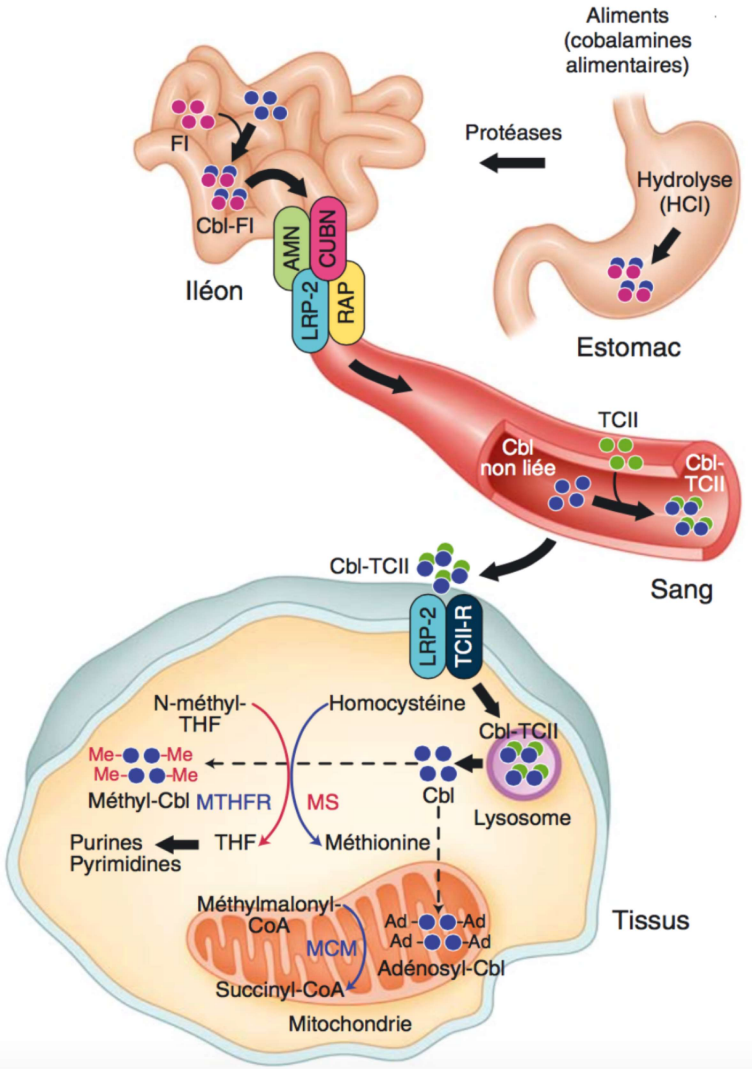
Physiopathologie
Métabolisme

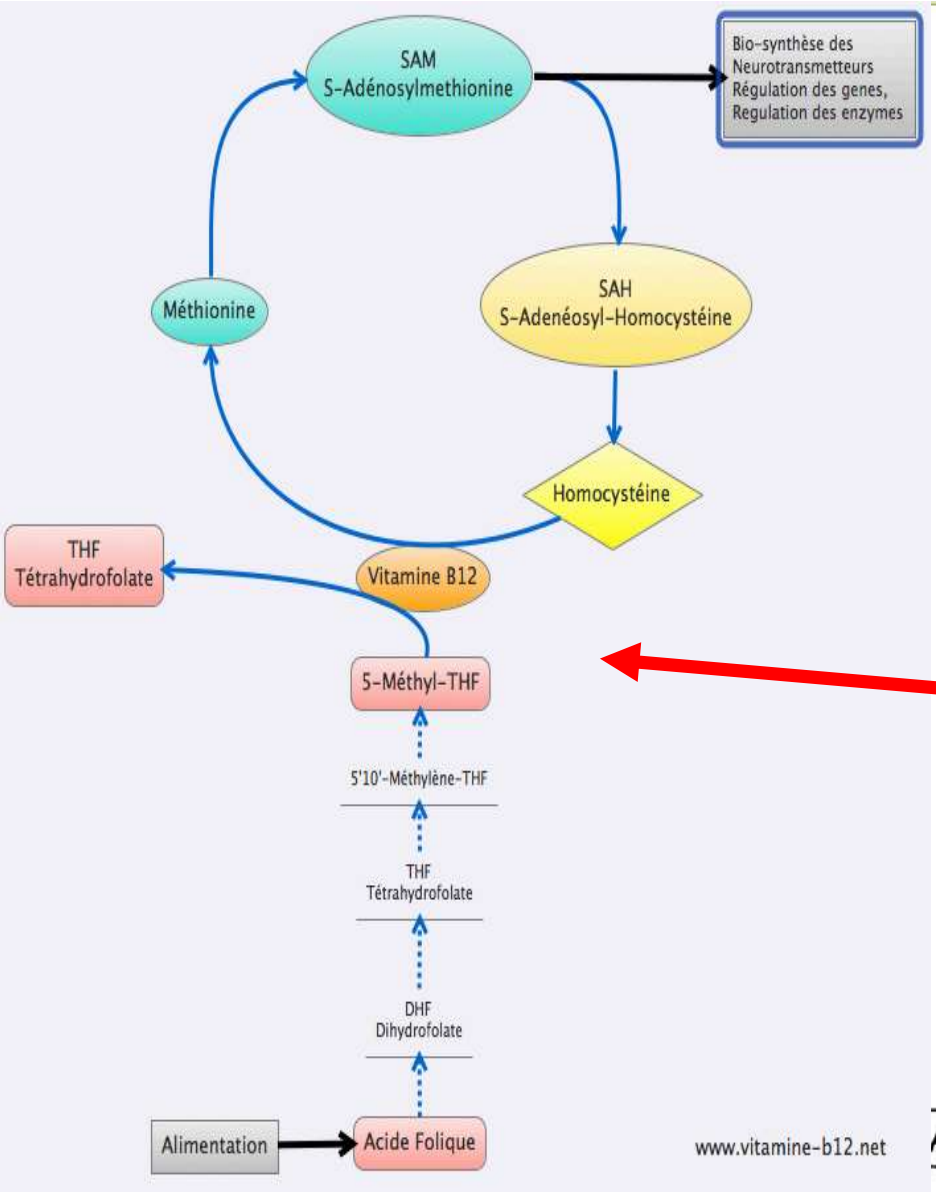
	Vitamine B9	*Vitamine B12*
Besoins journaliers	50 à 200 µg/J (♀ enceinte : 400 µg/J) ↑: consommation / organismes en expansion	👶: 1 à 2 µg/J 👫: 3 à 5 µg/J
Sources	Légumes verts crus🍅, fruits🍌, foie, le chocolat🍫 (B9 thermolabile ➠ résiste mal à la cuisson😱🍲)	Aliments d'origine animale: Viandes🍖, foie🍢, poissons🍤, œufs🍳, fromage
Absorption	Jéjunum proximal	Ilion distal en présence de facteur intrinsèque
Transport	Folate Binding Protéine (FBP)	Transcobalamine II
Réserve	Hépatique++: 5 à 15 mg (épuisable en 4 mois) Tissus à renouvellement rapide (MO, peau, TD)	Hépatique: 4 mg (suffisante pour 4 à 5 ans) Autres: rein, pancréas
Élimination	Minime (urinaire & fécale)	Excrétion urinaire et biliaire (0,1%)
Rôle	Donneurs de méthyl dans la synthèse de l'ADN	Co-enzyme dans la synthése de l'ADN Action sur la myéline des fibres nerveuses
Dosage	Taux plasmatique = 5 à 15 µg/l Activité intra-érythrocytaire > 200 µg/l	Taux plasmatique = 200 à 500 ng/l

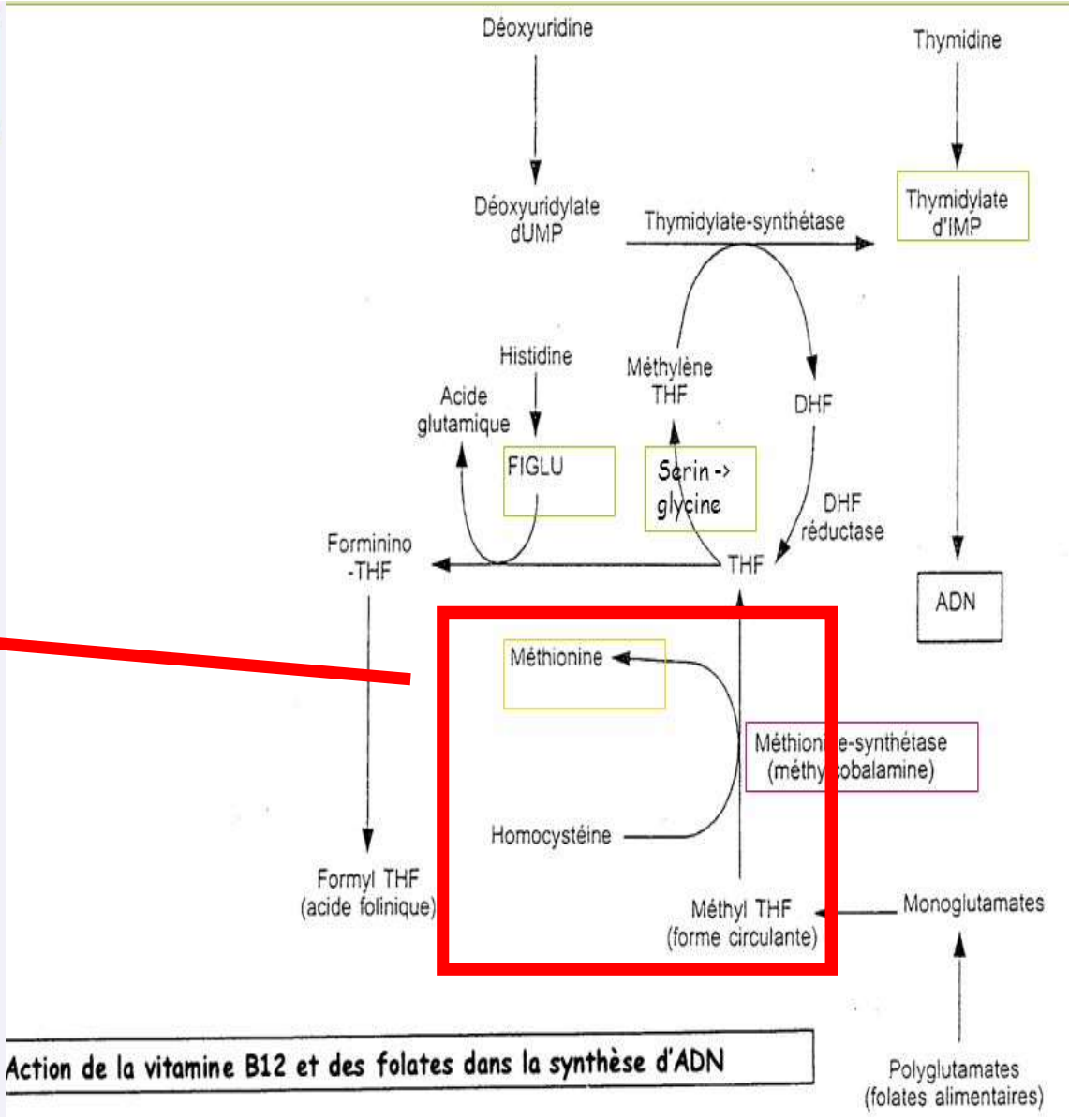
Métabolisme de la vitamine B9



Métabolisme de la vitamine B12

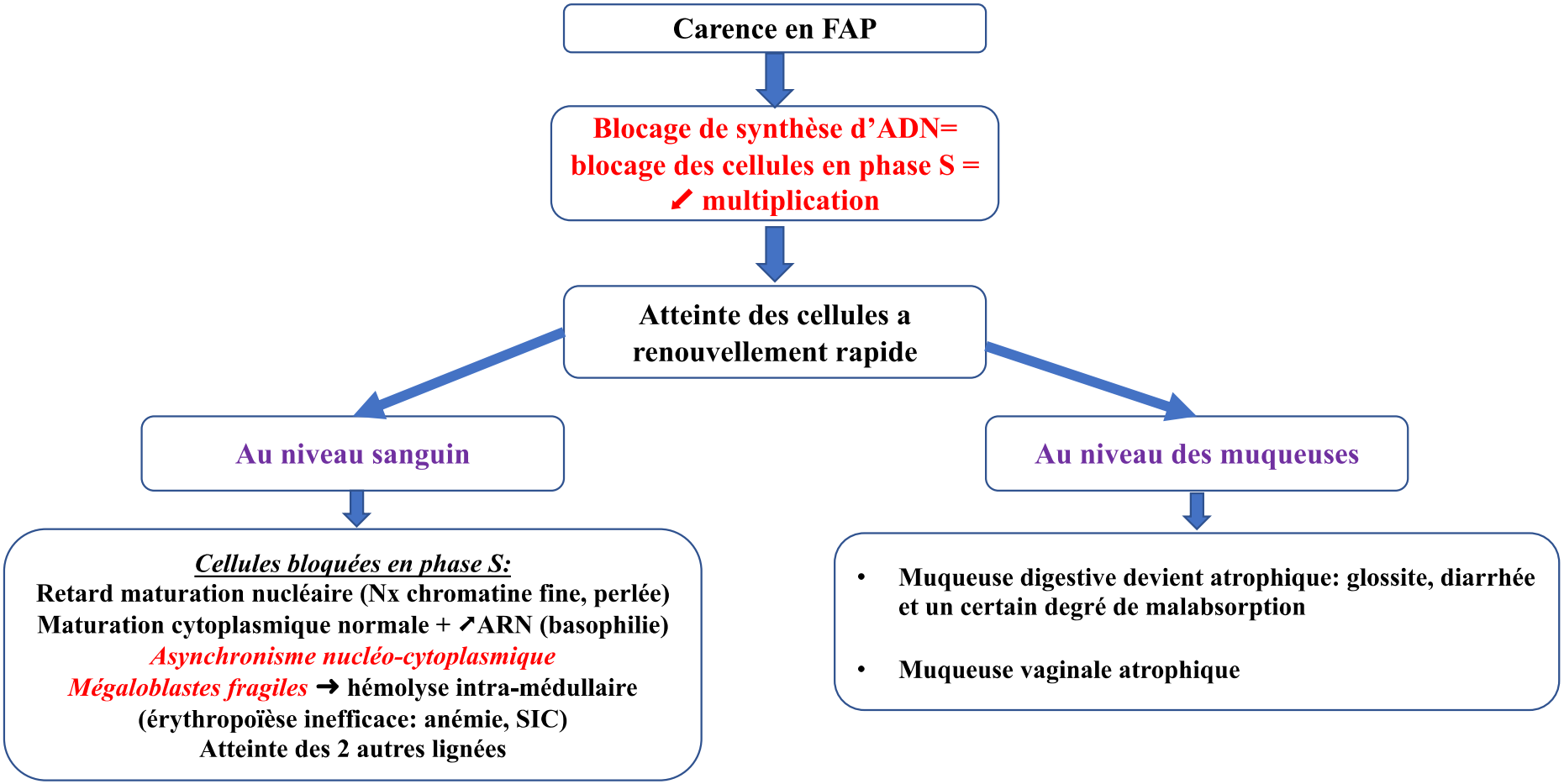






Action de la vitamine B12 et des folates dans la synthèse d'ADN

Physiopathologie



Physiopathologie (*particularité de la carence en B12*)

Carence en vitamine B12

blocage de synthèse d'ADN
synthèse conservée d'ARN

- asynchronisme nucléocytoplasmique.
- L'avortement intramédullaire
- la mégaloblastes

Troubles hématologiques

- anémie hémolytique,
- une micro angiopathie thrombotique
- leucose aiguë

une augmentation des cytokines neurotoxiques

- tumor necrosis factor (TNF)
- alpha neurotoxique,
- nerve growth factor (NGF)
- le ligand du facteur CD40 soluble

L'altération de synthèse de méthionine

- défaut de synthèse de la protéine basique de la myéline
- anomalies de conduction nerveuse

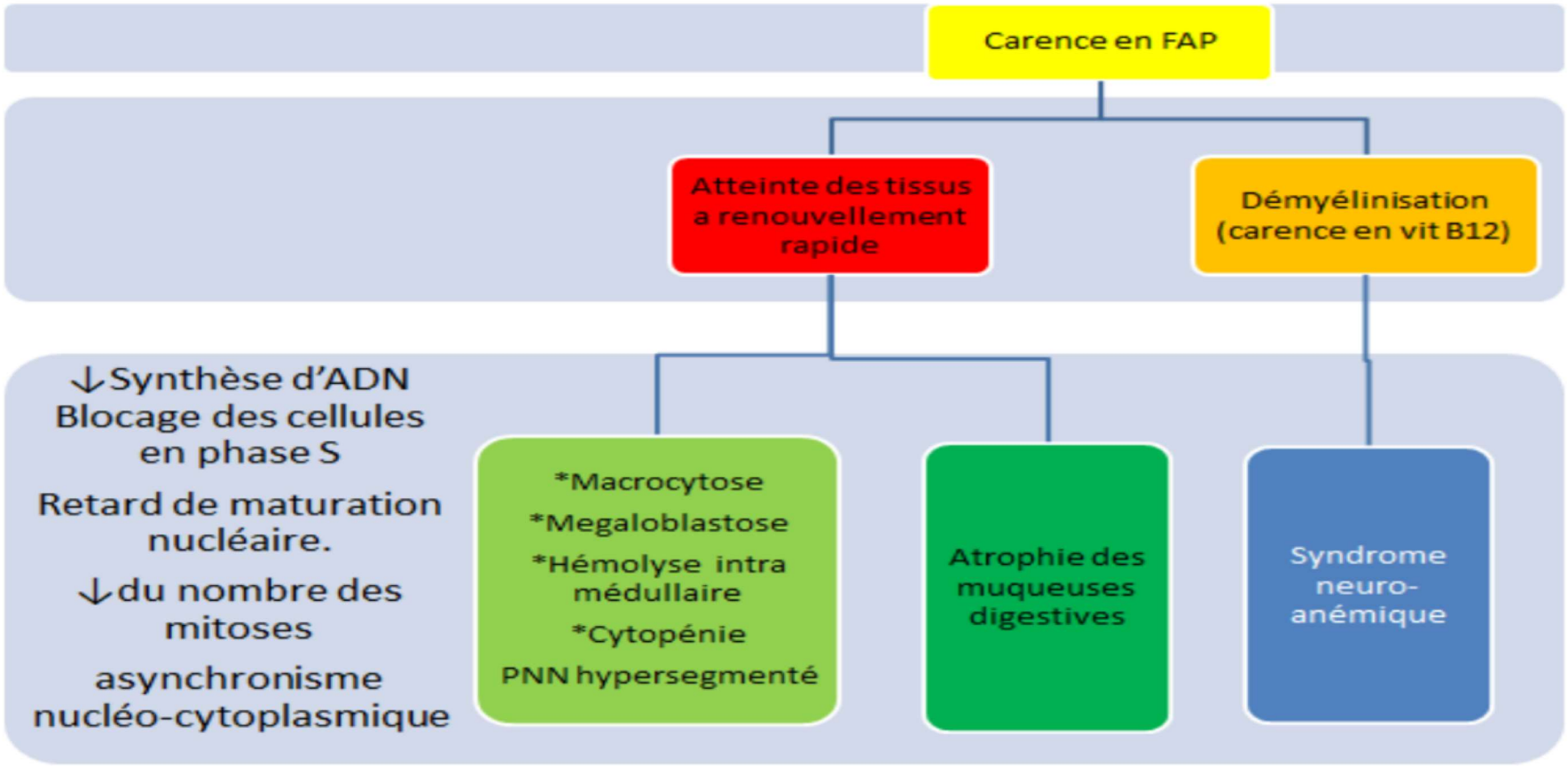
Troubles neurologiques Syndrome neuro-anémique

une baisse des cytokines neurotrophiques:

- neurotrophic epidermal growth factor (EGF)
- interleukine (IL) 6

Khalid Serraj and al. mt, vol. 16, n°1, 2010

Physiopathologie

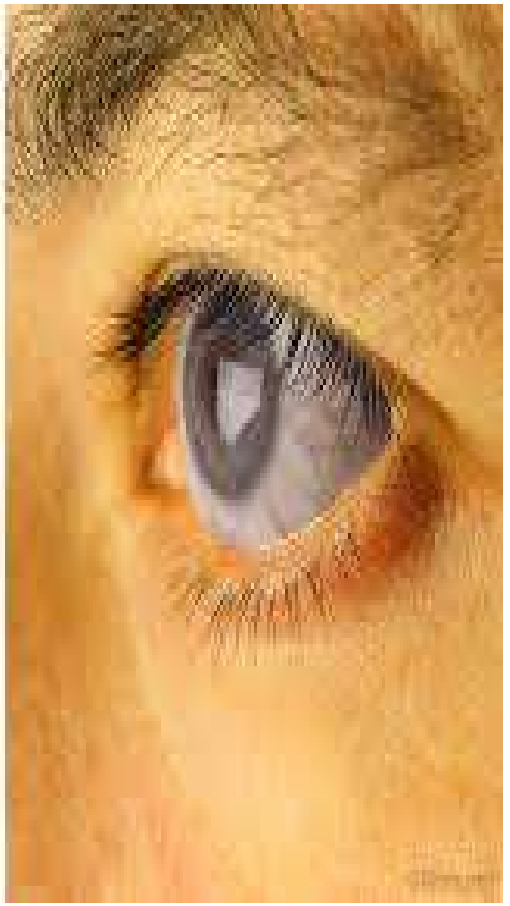


Diagnostic positif
Clinique

- CDD:
  - Fortuite lors d'un bilan systématique
  - Des signes fonctionnels liés a l'anémie a la symptomatologie digestive ou plus, rarement aux troubles neurologiques.
  - Signes d'appels liés a la pathologie sous jacente.

1. Syndrome anémique (en fonction du degré de l'anémie) ➥ début progressif
   - *Signes fonctionnels:* vertige, céphalées, bourdonnement d'oreille, lipothymie, palpitation, dyspnée d'effort, asthénie constante.
   - *Signes physiques:* aspect flaccide, PCM + SIC; parfois un fébricule et œdème rétro-malléolaire

2. Signes digestifs: (atrophie des cellules épithéliales buccale et digestives)
   - *Glossite atrophique (50%):* langue lisse, dépaillée, vernissée ➥ abrasée, brillante totalement lisse voire ulcérée (glossite de Hunter)
   - *Troubles dyspeptiques (rare):* crampes ou de brulures épigastriques, éructation…, anorexie et dégout électif (viandes, graisses)
   - *Diarrhée (7 à 50%):* pâteuse et indolore, post prandiale ou en fin de journée



Diagnostic positif
Clinique

3. Signes neurologiques (ne s'observe qu'en cas de carence en vitamine B12)

- Inconstants, mais peuvent apparaître même en absence d'anémie
- Risque de séquelles invalidantes

- **Tableau de sclérose combinée de la moelle:**
  - *Début:*
    - Troubles subjectifs: paresthésies des extrémités, fatigabilité à la marche, crampes musculaires, douleurs fulgurantes
    - Examen clinique: abolition de la sensibilité profonde
  - *Stade avancé:* **syndrome neuro-anémique**
    - Syndrome cordonal postérieur (atteinte de la sensibilité profonde, ataxie avec Romberg + …)
    - Syndrome pyramidal: Babinski +, diminution de la force musculaire, hyper-reflexie ostéo-tendineuseet une hypertonie
  - *Évolution tardive:* **paraplégie spasmodique**

- **Troubles psychique:**
  - Modification de l'humeur et de la personnalité
  - Perte de la mémoire, d'hallucination voire démence

Diagnostic positif
Clinique

3. Autres manifestations:

- Hyperpigmentation cutanée (palmaire+++)
- Les signes hémorragiques et infectieux en rapport avec cytopénies
- Splénomégalie modérée (19% cas)
- Stérilité réversible après une vitaminothérapie

Diagnostic positif

Biologie

1. Hémogramme:

- Globule rouge:
  - Anémie importante avec taux (3-10 g/dl)
  - Anémie macrocytaire (VGM > 110 fl), normo chrome (CCMH 32-36%)
  - Arégénérative (taux de réticulocytes<120000)
- Globules blancs: souvent leucopénie modérée 3000-4000 elt/mm^3
- Plaquettes: thrombopénie modérée fréquente: 100000-150000 elt/mm^3

2. Frottis sanguin:

- GR: confirme les données hématimétriques avec macrocytes, poïkylocytose (dysérythropoiese)
- Plq: ++ avec macrothrombocytes
- GB: PNN hyper segmentés avec déviation de la formule d'Arneth à droite
  - *Hyper segmentation est précoce, avant l'installation de l'anémie, et disparaît tardivement après traitement vitaminique*

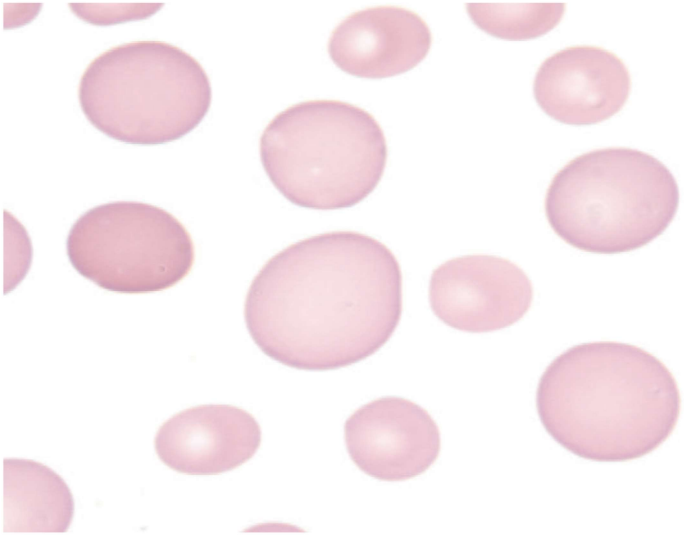
NB: en cas de carence en fer associée (anémie mixte)= anémie légèrement macrocytaire ou normocytaire normochrome arégénrative

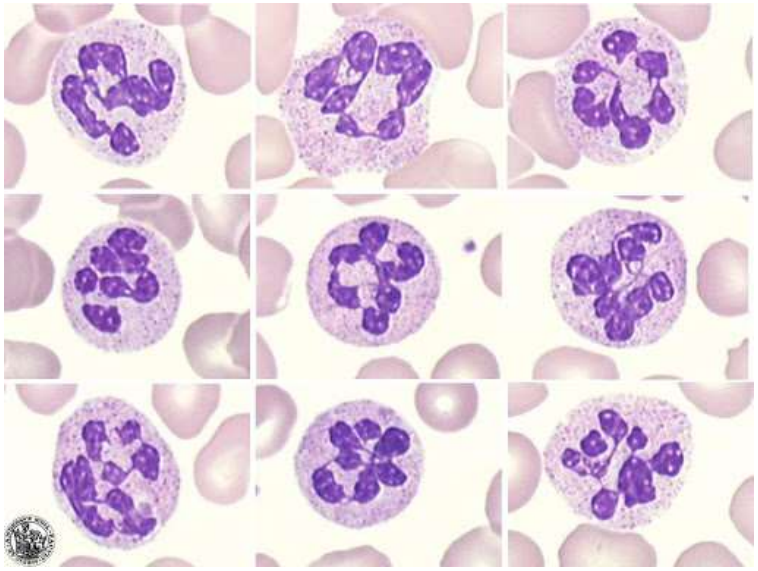
Au niveau du frottis sanguin: double population (anisocytose)

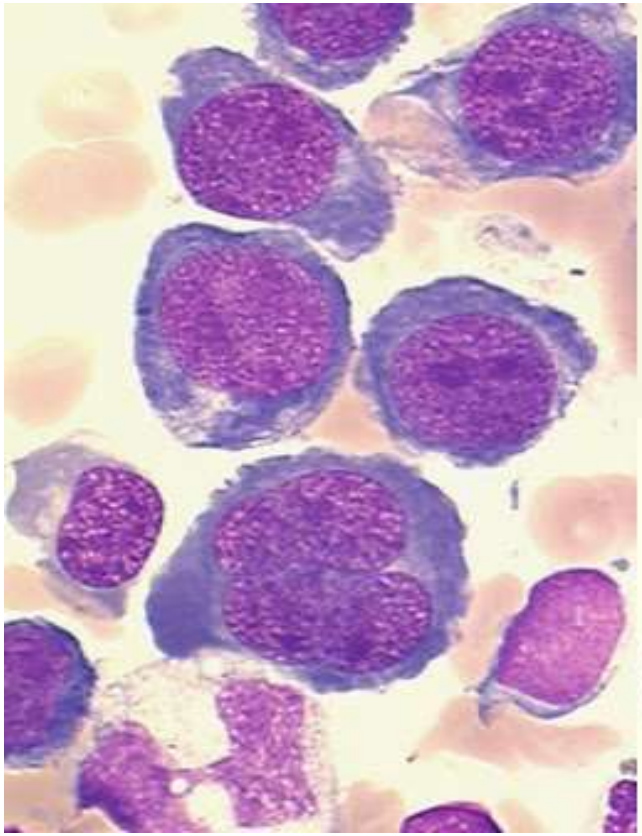
Diagnostic positif
Biologie

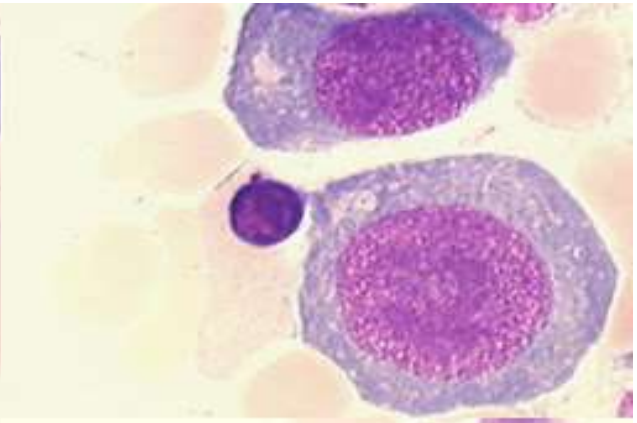
3. Médullogramme:

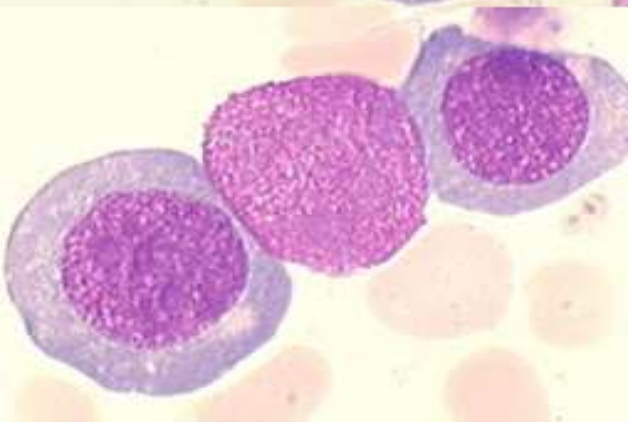
- Richesse +++ Moelle bleue (x40)
- Hyperplasie de la lignée érythroblastique >30%
- Présence de mégaloblastes: Eb de grande taille, noyau à chromatine jeune d'aspect perlé, cytoplasme abondant basophile
- Asynchronisme nucléo-cytoplasmique (cytoplasme étant plus mure que le noyau)
- Mégaloblastes à tous les stades basophiles et polychromatophile
  - Mégaloblastose est un signe précoce qui disparaît dés le début du traitement
- Myélocytes et MM de grande taille
- MGK nombreux géants et hypersegmentés











Diagnostic positif
Biologie

4. Bilan biochimique:

- *Signes d'hémolyse:*
  - Augmentation du fer sérique
  - Augmentation de la Bilirubine Indirecte
  - Augmentation de LDH
  - Diminution de l'Haptoglobine

- *Métabolites:*
  - Homocystéine augmentée en cas de carence en folate et à un degré plus élevé en cas de crance en vitamine B12
  - Acide Méthylmalonique est augmenté seulement dans la carence en Vit B12

Diagnostic positif
Biologie

5. Preuves de la carence en vitamine B12:

Méthode direct:

- Vitamine B12 < 200 pg/ml (N: 300 – 1000)
- Diminution des folates érythrocytaires alors que le taux sérique est normal ou élevé

Méthode indirecte: (test thérapeutique)

- 1-2 µg/J/3J: hyper réticulocytose franche entre 5ème et 10ème jour

Il faut toujours débuter avec test thérapeutique à la vitamine B12 (afin d'éviter le piège au folate)

Diagnostic positif
Biologie

5. Preuves de la carence en vitamine B9:

Méthode direct:

- Dosage des folates sériques (N: 5-12 ng/ml) qui sont diminués et diminution des folates érythrocytaires

Méthode indirecte: (test thérapeutique)

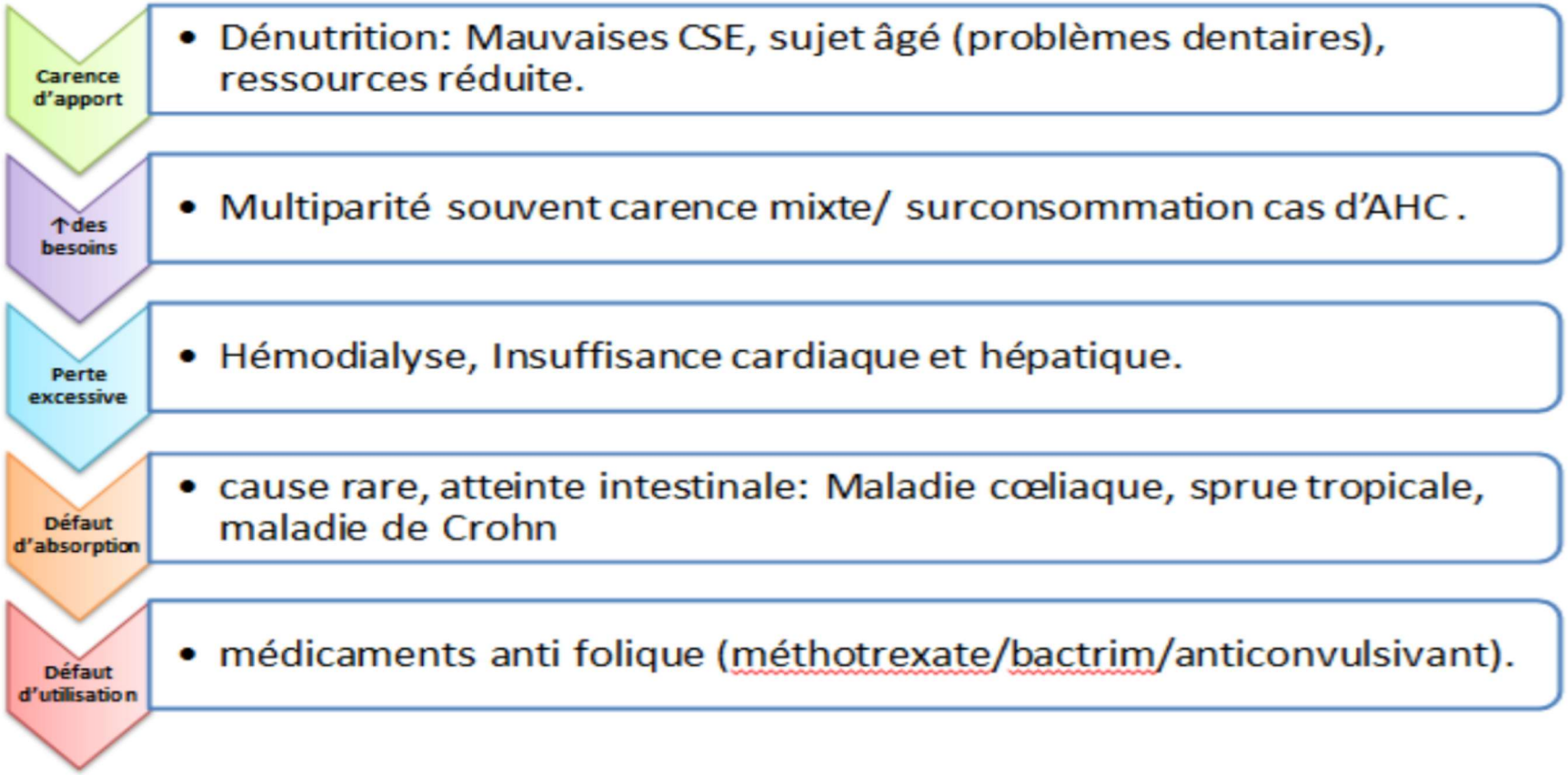
- 100-200 µg/J/3j: hyper réticulocytose franche entre 5ème et 10ème jour

Il faut toujours débuter avec test thérapeutique à la vitamine B12 (afin d'éviter le piège au folate)

Etiologies de la carence en vitamine B9

- **Carence d'apport:**
  - Malnutrition: vieillard, alimentation lactée exclusive avec carence en fer associée
  - Accroissement des besoins chez les multipares et grossesses gémellaires, allaitement, prématurité
- **Malabsorption:** maladie cœliaque, résection jéjunale étendue, affection du grêle, médicamenteux
- **Excès d'utilisation:** anémie hémolytique chronique, psoriasis, hémopathies malignes
- **Pertes excessives en folates:** dialyse, insuffisance hépatique et alcoolisme
- **Défaut d'utilisation:** médicaments anti-folique (MTX, Bactrim)
- **Cause congénitale:** déficit en méthyl tétrahydrofolate réductase

Etiologies de la carence en vitamine B9



Etiologies de la carence en vitamine B12

- **Carence d'apport:** végétariens stricts
- **Malabsorption:** la cause la plus fréquente
  - Cause gastrique: Anémie de Biermer (déficit en facteur intrinsèque); gastrectomie totale ou des 2/3 inférieurs
  - Syndrome de mal digestion des cobalamines alimentaires: *Food cobalamin malabsoption*
  - Cause intestinale: maladie de l'iléon terminal= maladie de Crohn, lymphome intestinal, résection iléale étendue
  - Forme congénitale= maladie d'Imersland (anomalie du Rc iléale)
- **Toxique:** Protoxyde d'azote qui bloque les formes actives de la vitamine B12
- **Cause congénitale:** déficit congénitale en Transcobalamine II: anémie mégaloblastique néonatale sévère accompagnée d'infection et de troubles neurologiques

Etiologies de la carence en vitamine B12

Malabsorption: +++

- Origine gastrique: (Déficit en FI) La maladie de Biermer: gastrite atrophique fundique d'origine auto-immune/ gastrectomie totale et partielle/causes constitutionnelles (déficit congénital en FI)
- Origine Intestinale: Résections iléales ou shunts, pullulations microbiennes sur anse borgne ou diverticulose, LMNH du grêle et maladie de Crohn

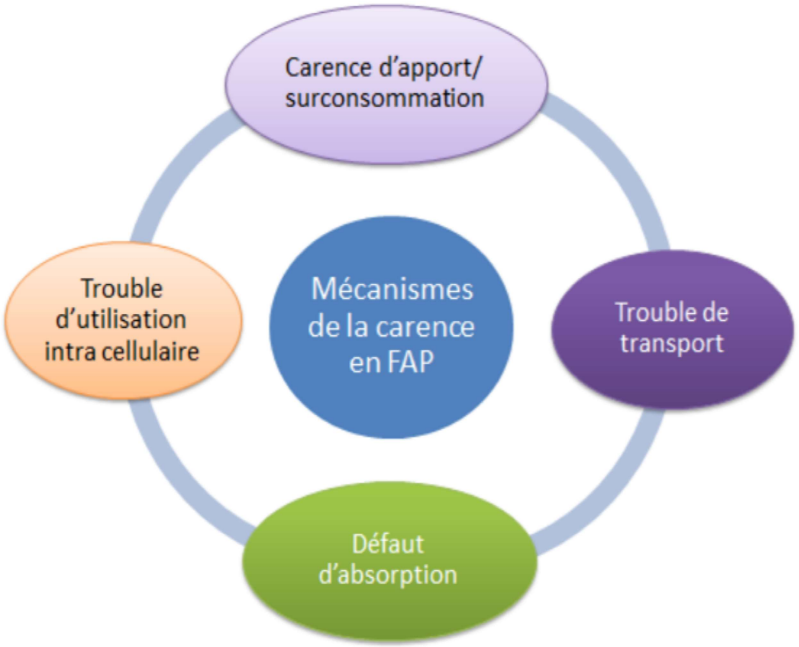
Carence d'apport

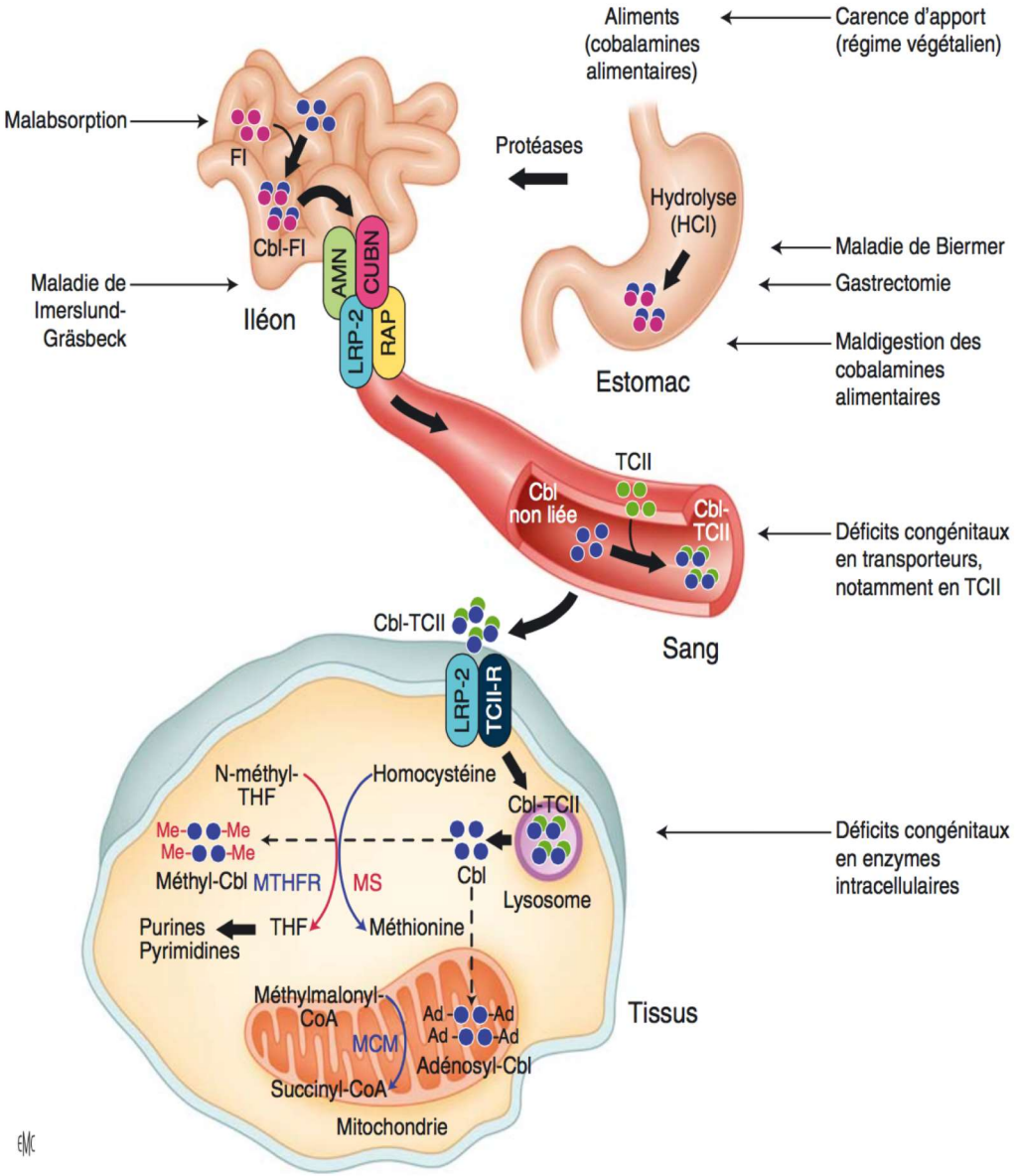
- exceptionnelle, végétarien strict après plusieurs années d'évolution

transport

- déficit congénital en Transcobalamine II.

ÉTIOLOGIES





E. Andrès, K. Serraj.EMC 2011; 13-001-A-10

Enquête étiologique de la carence en Vitamine B12

Affirmer le diagnostic de carence en vitamine B12 :
Déterminer la concentration sérique en vitamine B12 (± homocystéine totale) ⇓
Eliminer une carence d'apport :
Chercher des stigmates cliniques et biologiques de dénutrition (poids, albuminémie) (réaliser une enquête alimentaire) ⇓
Eliminer une malabsorption :
Rechercher des éléments anamnestiques et cliniques de malabsorption (diarrhées, stéatorrhée) ⇓
Eliminer une maladie de Biermer :
- - En 1ère intention : rechercher la présence d'anticorps anti-facteur intrinsèque (sensibilité : 50%, spécificité : >98%) et anti-cellules pariétales gastriques sériques (sensibilité : >90%, spécificité : 50%) et une élévation de la gastrinémie (ou de la chromogranine A) ; rechercher des antécédents d'autoimmunité - En 2ème intention : réaliser une gastroscopie avec biopsies (systématiquement pour éliminer un cancer gastrique) ⇓
Affirmer le diagnostic de syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses :
- - En 1ère intention : rechercher des circonstances ou des facteurs favorisants (cf. tableau II) - En 2ème intention : réaliser un traitement d'épreuve par 125 µg/jour de cyanocobalamine *per os* pendant au moins 1 mois

E. Andrès, K. Serraj.EMC 2011; 13-001-A-10

Anémie de Biermer

- Anémie par **carence en vitamine B12**
- Malabsorption par **défaut du facteur intrinsèque (FI)**
- Dû à une **gastrite atrophique fundique** d'origine auto-immune
- *Cliniquement:*
  - Signes d'anémie liés à la carence en vitamine B12
  - Signes neurologiques
  - Association à une autre maladie auto-immune
- *Biologie:*
  - Anémie macrocytaire normochrome arégénérative avec mégaloblastose médullaire, vitamine B12 effondrée, positivité du test thérapeutique à la vitamine B12
- *Test de Schilling:* **malabsorption d'origine gastrique**
- *FOGD:* atrophie fundique
- *Bilan immunologique:* présence **d'Ac anti FI** et anti cellules pariétales. Parfois d'autres anticorps associées: anti-thyroidiens, anti DNA…
- *Histologie:* **gastrite atrophique fundique** avec infiltrat lymphocytaire
- *Traitement :* Vittamine B12 à vie (1 inj /mois)
- *Surveillance:* contrôle endoscopique / 2ans avec biopsie (risque de cancer gastrique)

Diagnostic différentiel

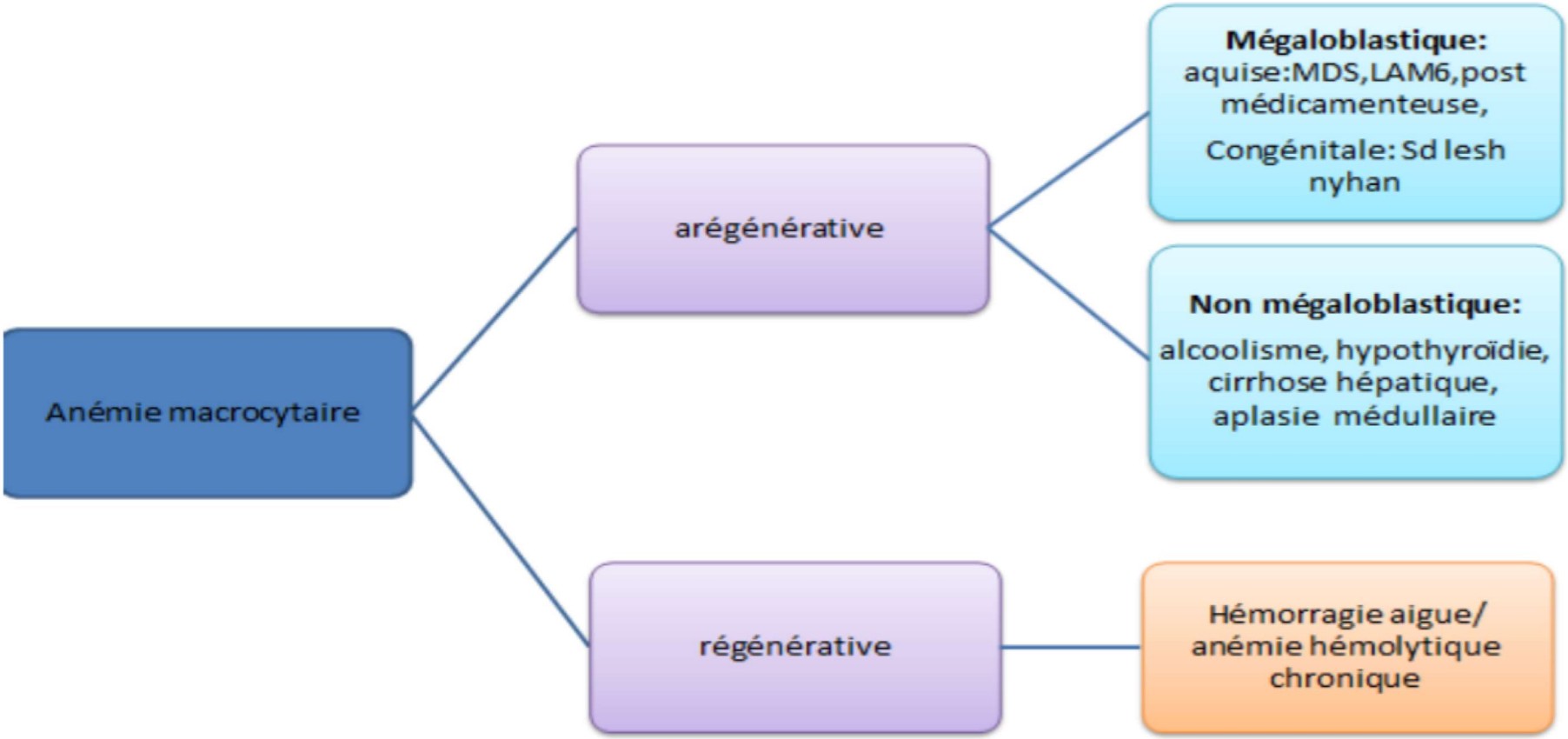
1. **Anémie macrocytaire non carentielle:**

- AM régénérative: hémorragie aigue, anémie hémolytique
- AM arégénérative: aplasie médullaire, hypothyroidie, alcoolisme, cirrhose du foie

2. **Anémie mégaloblastique non carentielle:**

- Causes acquises: SMD, LAM6, causes médicamenteuses
- Causes congénitales: syndrome Lesh-Nyhan

Diagnostic différentiel



Traitement

Objectif:

- Corriger la carence et reconstituer les réserves
- Traiter la cause

Médicaments et mode d'administration:

- **Vitamine B12: Hydroxycobalamine, Cyanocobalamine**
  - Amp de 100 et 1000 µg
  - Voie d'administration: IM
  - Dose: 1000 µg tous les 2 jours ou 100 µg/J
  - Durée: 7 jours à 1 mois puis 1000 µg/mois en cas de Biermer

- **Folates: Acide folique Cp 5mg Peros**
  - Folinate de calcium (Ac. Folinique) Cp 15 et 25 mg: Inj: 5 et 50 mg
  - Doses: 5 à 20 mg/j
  - Durée: 2 mois puis 1cp/J en cas d'anémie hémolytique congénitale

Surveillance

Surveillance de la réponse:

- Ascension des réticulocytes 5ème au 10ème jour
- Normalisation des GB et plaquettes 3ème au 10ème jour
- Normalisation de l'HB entre 1er et 2ème mois
- MO: normoblastique en 48 heures alors que MM géants et PN hypersegmentés persistent plusieurs jours à plusieurs semaines

Conclusion

- Anémie mégaloblastique carentielle est de diagnostic facile
- Carence vitaminique intéresse les folates ou la vitamine B12
- La carence en folates se rencontre surtout dans les insuffisances d'apport et lors des grossesses par accroissement des besoins
- La malabsorption est le mécanisme principal de la carence en vitamine B12 dont la cause est gastrique ou intestinale